Léčba periferní neuropatické bolesti

MUDr. Jan Lejčko

KARIM, Centrum léčby bolesti, LF UK a FN Plzeň

Neuropatická bolest je často refrakterní na léčbu, negativně ovlivňuje celkový zdravotní stav pacientů a představuje i významnou zátěž zdravotního systému. Neuropatický typ chronické bolesti se podle epidemiologických studií vyskytuje u 7–10 % populace. Neuropatická bolest má odlišnou charakteristiku než nociceptivní typ bolesti, nutný je odlišný léčebný přístup a terapie bývá často nedostatečně účinná. I s plnohodnotným využitím všech možností doporučených postupů má více než 50 % pacientů jen částečnou, nedostatečnou nebo žádnou úlevu. V těchto případech se mohou uplatnit i intervenční postupy, jako jsou nervové blokády, radiofrekvenční léčba, neuromodulační léčba.

Klíčová slova: neuropatická bolest, farmakoterapie, intervenční léčba.

Treatment of peripheral neuropathic pain

Neuropathic pain is frequently refractory chronic pain condition representing a significant burden for patients and healthcare system. Epidemiological studies estimate that as many as 7–10 % of adults in the general population have pain with neuropathic characteristics. Neuropathic pain differs from nociceptive pain, requires different therapeutic approach and continues to be challenge. Several evidenced-based recommendations for pharmacological treatments have been published. However, results of current available pharmacotherapy are unsatisfactory – more than 50 % of patients experience only partial or no relief of their pain. Hence, in the cases of intractable neuropathic pain interventional therapies such as nerve blocks, radiofrequency and neuromodulatory strategies has been considered.

Key words: neuropathic pain, pharmacological treatment, interventional therapy.

Úvod

Neuropatická bolest (NPB) vzniká jako následek léze nebo onemocnění postihujícího somatosenzitivní systém (IASP; 2012). NPB trpí cca 7–10 % populace (Hecke et al., 2014). NPB se vyskytuje asi u 15–20 % pacientů léčených na algeziologických pracovištích. Nociceptivní bolest vznikající iritací nociceptorů je fyziologický proces, který má významnou signální roli – upozorňuje na poškození organismu. Je to mechanismus, který je účelný a v podstatě nezbytný pro přežití (platí pro akutní bolest; neplatí pro chronickou bolest). NPB je však výrazem poškození určité části samotného nervového systému, nemá signální funkci a postrádá biologickou účelnost. NPB bývá často nedostatečně diagnostikována a léčena. Navzdory rozsáhlé-

mu systematickému výzkumu se doposud nepodařilo velmi komplikované patofyziologické mechanismy NPB uspokojivě objasnit. Klíčovou roli v patofyziologii neuropatické bolesti hraje kyselina gama-aminomáselná (GABA) jako nejvýznamnější inhibiční neurotransmiter. Obecně se uplatňuje porucha inhibičních mechanismů, hyperexcitabilita, ektopická aktivita, periferní a centrální senzitivizace apod. Etiologicky se na vzniku NPB může podílet trauma, ischemie, inflamace, neurotoxické a degenerativní faktory, mechanické faktory (entrapment), metabolické vlivy, nutriční deficiencie a nádorové mechanismy. Podle lokalizace léze nervového systému se NPB dělí na centrální a periferní. Tento přehled možností léčby je zaměřen na periferní formu NPB.

Neuropatická bolest – klinický obraz

V klinickém obraze NPB lze identifikovat fenomény pozitivní, negativní a autonomní dysfunkce (tabulka 1). Mezi pozitivní fenomény patří bolest, dysestezie a parestezie. Bolest může být spontánní – stimulace není nutná (bolest bývá trvalá, popisovaná nejčastěji jako pálivá, palčivá) nebo intermitentní, paroxysmální (bolest bývá popisovaná jako vystřelující, lancinující, píchavá, bodavá) nebo provokovaná – stimulace je nutná (hyperestezie, hyperalgie a alodynie mechanická nebo termická). Negativní fenomény představuje senzitivní deficit (termické, taktilní a hluboké čítí). Autonomní dysfunkce je spojena s vazomotorickými a sudomotorickými projevy. Nejčastější syndromy periferní NPB jsou: bolestivá forma

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Jan Lejčko, lejcko@fnplzen.cz

KARIM, Centrum léčby bolesti, LF UK a FN Plzeň, E. Beneše 13, 301 00 Plzeň

Cit. zkr: Neurol. praxi 2018; 19(6): 440–445

Článek přijat redakcí: 16. 10. 2018

Článek přijat k publikaci: 15. 11. 2018

Tab. 1. Neuropatická bolest – klinický obraz

■ Pozitivní fenomény (bolest, dysestezie, parestezie)
■ Spontánní bolest (není nutný stimulus)
■ konstantní
■ intermitentní-paroxysmální
■ Provokovaná bolest (je nutný stimulus)
■ alodynii (mechanická-dynamická a statická, termická) – kvalitativní abnormalita
■ hyperalgezie, hyperestezie – kvantitativní abnormality
■ atypická radiace a latence, aftersensations, sumace – časově prostorové abnormality
■ Autonomní dysfunkce (vasomotorické a sudomotorické projevy)
■ Negativní fenomény (senzitivní deficit-termické, taktilní – hypoestezie, anestezie, hluboké čítí)

diabetické polyneuropatie (BDP), postherpetická neuralgie (PHN), posttraumatické a pooperační neuropatie (např. mononeuropatie po operacích kýly, varixů, po torakotomii a postmastektomický syndrom), jiné bolestivé polyneuropatie, bolestivá radikulopatie (failed back surgery syndrom, chronický lumboschialgický syndrom), HIV asociované neuropatie, neuralgie trigeminu a další neuralgie hlavových nervů, nádorová neuropatická bolest (plexopatie, polékové polyneuropatie), komplexní regionální bolestivý syndrom II typu (KRBS II – kauzalgie). Zvláštním syndromem s prvky NPB je i KRBS I typu (algodystrofie). Příklady centrální NPB jsou bolesti u neurologických onemocnění, jako je roztroušená skleróza, syringomyelie, míšní trauma, postiktové neuropatické bolesti. Zvláštní postavení má pahýlová a fantómová bolest. NPB představuje často refrakterní formu chronické bolesti. Základem diagnózy je anamnéza a klinické vyšetření. Je třeba určit lokalizaci léze, příčinu NPB, vyhodnotit stupeň funkčního oslabení a komorbiditu. Již samotné deskriptory bolesti ukazují na neuropatickou podstatu bolesti – palčivá, páli-vá, vystřelující, lancinující, paroxysmální, mrazivá bolest atd. Zjištění intenzity bolestí podle VAS (visual analogue scale) či NRS (numerical rating scale) je neopominutelným standardem. K diagnóze pomáhají i specifické dotazníky, které se v ambulantním provozu osvědčují jako užitečný screeningový instrument např. Pain DETECT (nejvíce používaný na algeziologických pracovištích v České republice), LANSS (the Leeds assesment of neuropathic symptoms and signs) nebo DN4 (Douleur Neuropathique en 4 Questions). Nezbytné ke stanovení topické diagnózy je detailní senzitivně-motorické vyšetření. Hledá se zóna senzitivního deficitu a abnormálního čítí, která bývá v korelaci s lézí periferního nervového systému. Důležité je i zhodnocení periferního autonomního systému s případnými trofickými vazomotorickými a sudomotorickými změnami. Elektrofyziologické vyšetření (EMG) má orientač-ní význam, jelikož nediodagnostikuje lézi tenkých

vláken (vlákna C). Přínosné, ale doposud málo dostupné, je kvantitativní testování senzitivity, eventuálně laserová diagnostika (laserem evokované potenciály – LEPs). Neuropatii tenkých vláken je možno stanovit kožní biopsií (lze provést na vybraných pracovištích).

Léčba neuropatické bolesti

Terapie periferní a centrální NPB je podobná (tabulka 2). Přístup k léčbě musí být komplex-ní. Nelze opominout terapii základního one-mocnění a využití možností kauzálního řešení (např. chirurgická léčba kompresivní neuropatie, důsledná a včasná léčba cukrovky). Důležité je i ovlivnění kvality spánku, anxiety, deprese a zapojení nefarmakologických postupů a re-habilitační léčby. Základním pilířem léčby NPB je symptomatická farmakoterapie vycházející z principů evidence-based-medicine (EBM). Za efektivní se považuje taková léčba, která vede ke snížení intenzity bolesti alespoň o 30% (Farrar et al., 2001). Dříve byla vodítkem pro výběr léčiv spíše etiologie, klasifikace onemocnění a tradice. V poslední době je však patrná snaha o výběr vhodného antineuropatického agens podle jeho mechanismu účinku a neurobiologické podstaty NPB. Vodítkem pro výběr vhodného farmaka je také fenotyp NPB. Úlevu od bolesti přiná-šejí u NPB čtyři kategorie léčiv: antidepresiva (tricyklická antidepresiva – TCA a serotonin-no-radrenalin reuptake inhibitory – SNRI), antikon-vulziva, opioidy a topická agens. Řada odbor-ných uskupení a společností (Special Interest Group on Neuropathic Pain – NeuPSIG při IASP / International Association for the Study of Pain, European Federation of Neurological Societies – EFNS, Česká neurologická společnost, National Institute for Health and Care Excellence – NICE) formulovala doporučené postupy na léčbu NPB. V jednotlivých doporučeních nejsou zásadní rozdíly. Vždy se vychází z principů EBM s pou-žitím hodnotícího systému GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development,

Tab. 2. Léčba neuropatické bolesti

■ Léčba základního onemocnění
■ Multidisciplinární přístup
■ Farmakologické postupy
■ Intervenční techniky
■ Nefarmakologické postupy
■ psycholog
■ fyzikální techniky
■ alternativní léčba – akupunktura

Tab. 3. 5% lidokain u NPB

■ Indikace – PHN
■ Aplikace
■ na 12 hod.
■ až 3 náplasti
■ Žádné systémové NÚ, nízký výskyt lokálních NÚ
■ Výborná tolerabilita
■ Zřetelný pokles intenzity bolesti
■ Snížení abnormálního čítí
■ Redukce systémové farmakoterapie
■ Zlepšení spánku a kvality života
■ II. linie léčby PHN (I. linie u seniorů s rozsáhlou farmakoterapií)

and Evaluation) na základě revizí a metaanalýz klinických hodnocení publikovaných i nepub-likovaných. Zahrnutí i nepublikovaných klinic-kých studií, jež v některých případech nepřinesly pozitivní výsledky, zvyšuje objektivitu a snižuje podjatost při hodnocení konkrétních antineuro-patických léčiv (Finnerup et al., 2015). Důležitým hodnotícím kritériem analgetické účinnosti je parametr NNT (number needed to treat), jehož hodnota uvádí, kolik pacientů musí být léče-no, než u jednoho z nich bude dosaženo 50% redukce intenzity bolesti. Čím nižší je hodnota NNT, tím vyšší je pravděpodobnost účinnosti daného léku. Podobně se stanovuje parametr NNH (number needed to harm), který ukazuje kolik pacientů bylo léčeno, než jeden z nich mu-sel pro nežádoucí účinky (NÚ) z terapie odstou-pit. Čím vyšší je hodnota NNH, tím je daný lék bezpečnější. V souladu s těmito nálezy se podle síly důkazů o účinnosti doporučuje výběr léčiv většinou ve třech liniích.

První linie léčby

1. Antidepresiva (AD)

- TCA – amitriptylin v dávce 25–150 mg pro die; je možné využít i jiná AD z této skupiny – nor-triptylin, imipramin, clomipramin, desipramin
- SNRI – duloxetin 60–120 mg nebo venlafaxin 150–225 mg

2. Gabapentinydy – pregabalin 150–600 mg, gabapentin 1 200–3 600 mg, gabapentin extended release a gabapentin enacarbil (prodrug)

Tab. 4. 8% kapsaicin u NPB

- Indikace – periferní NPB mimo diabetické polyneuropatie – PHN, pooperační a posttraumatické mononeuropatie, HIV asociovaná polyneuropatie
- Aplikace na 30 až 60 minut po předchozí lokální anestezii 4% gelem s lidokainem
- Až čtyři náplasti
- Analgetický efekt až 12 týdnů – další aplikace je možná
- Bez systémových NÚ, lokální NÚ – přechodný iritační erytém, bolest – chlazení
- Redukce abnormálního cití, změna kvality cití
- Redukce systémové farmakoterapie

Tab. 5. Rizikové faktory léčby NPB u seniorů

- Polymorbidita
- Rozsáhlá interní farmakoterapie (antikoagulační, PAD ...
 - lékové interakce
 - farmakokinetika
 - toxicita
- Zvýšená citlivost na farmaka
- Compliance

Účinnost TCA (NNT 3,6) byla prokázána ve většině klinických studií, hlavně u BDP a PHN. Riziko výskytu NÚ narůstá s dávkou a věkem – suchost v ústech, vertigo, sedace, riziko rozvoje demence (u seniorů), obstrukce, neostře vidění, palpitace, ortostatická hypotenze, retence moči. Pro nižší anticholinergní a sedativní efekt bývá lépe než amitriptylin tolerován nortriptylin (Watson et al., 1998). Ve věku nad 65 let by neměla být použita vyšší dávka než 75 mg pro die. TCA jsou kontraindikována u pokročilé hypertrofie prostaty, glaukomu a poruch převodního srdečního systému. Výhodou TCA je jejich nízká cena.

AD ze skupiny SNRI, duloxetin (ten především) a venlafaxin jsou doporučována jako léky první volby u BDP. Ve srovnání s TCA je jejich účinnost o něco nižší (NNT 6,4), ale pro lepší tolerabilitu jsou zejména pro seniory vhodnější variantou. Nejčastější NÚ duloxetinu jsou nauzea, sedace, suchost v ústech, obstrukce, anorexie, průjem, zvýšené pocení, vertigo. Kontraindikován je při pokročilejší jaterní dysfunkci a hypertenzi. Venlafaxin může vést k poruchám GIT, hypertenzi a změnám EKG.

Z antikonvulziv jsou v první linii léčby NPB gabapentinydy působící přes alfa 2 podjednotku presynapticky lokalizovaných napěťově řízených kalciových kanálů (Sills, 2006). Ve srovnání se staršími antikonvulzivy mluví v jejich prospěch nízká toxicita a minimum lékových interakcí. Nejčastější NÚ jsou sedace, vertigo, periferní edémy, nárůst hmotnosti, bolesti hlavy a suchost v ústech. Jejich účinnost byla prově-

řena u BDP a PHN. Pregabalin (NNT 7,7) má sice proti gabapentinu (NNT 7,2) farmakokinetické výhody, ale dle metaanalýz analgetická účinnost a tolerabilita jsou obdobné. Předností pregabalinu je lineárně se zvyšující účinnost v souladu se zvyšováním dávky. V klinických studiích byl také pozitivně hodnocen vliv gabapentinu a pregabalinu na spánek, kvalitu života a náladu. O tom, že první volbou u NPB by měl být gabapentin a až pak při jeho neúčinnosti pregabalin nerozhodují však medicínské argumenty, ale spíše náklady na léčbu. I když gabapentinydy je možno označit za netoxická léčiva, vnímavost na ně je velmi individuální a zejména u seniorů není možno relativně často pro narůstající kognitivní deficit dosáhnout efektivní terapeutické hladiny. Léčebnou variantou této lékové třídy je i gabapentin extended release s dávkováním 2x denně a enacarbil – prodrug gabapentinu.

Druhá linie léčby

1. 5% léčebná náplast s lidokainem – až tři aplikační formy s aplikací na 12 hod. pro die

2. 8% léčebná náplast s kapsaicinem – jedna až čtyři léčebné náplasti s aplikací na 30 až 60 minut

3. Tramadol

5% lidokain v náplastové formě je pro nízký výskyt NÚ indikován specificky u PHN pro seniory s polymorbiditou a rozsáhlou farmakoterapií. Má velmi výhodný bezpečnostní profil, dobrou tolerabilitu a systémová resorbce je malá. Maximálně se aplikují tři náplasti na 12 hod.

V léčbě PHN, HIV asociované neuropatie a dalších periferních NPB (pooperační a posttraumatické mononeuropatie) může být přínosný 8% kapsaicin ve formě léčebné náplasti. Kapsaicin je agonista TRPV1 receptoru (vanilloidní receptor) na zakončeních vláken C a Aδ. Po aplikaci (30 až 60 minut) dochází k desenzitizaci receptorového komplexu a k navození dlouhodobé analgezie, která může přetrvávat až 12 týdnů. Opakovaná aplikace je možná. NÚ jsou především lokální – svědění, otok, erytém. Systémové NÚ se prakticky nevyskytují.

Tramadol je slabý agonista a inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu. V dávkách 200–400 mg pro die bývá u NPB

analgeticky efektivní (NNT 6,4). Problém může být s individuální tolerabilitou a má také nezanedbatelný adiktivní potenciál. NICE doporučuje tramadol u NPB jen jako záchrannou medikaci.

Třetí linie léčby

1. Silné opioidy

2. Botulotoxin A

Pro silné opioidy platí až třetí linie především pro specifická rizika dlouhodobé opioidní léčby, jako je rozvoj psychické a fyzické závislosti, riziko abúzu a možné endokrinní (deplece testosteronu, hypogonadismus) a imunologické změny (deprese buněčné imunity po morfinu). Paradoxní je někdy rozvoj hyperalgezie s mechanismem účinku příbuzným patofyziologické podstatě některých forem NPB. Tento fenomén lze někdy pozorovat u dlouhodobého podávání vyšších dávek opioidu, zejména morfinu intratékálně. Analgetická účinnost opioidů u NPB (NNT 4,3) je srovnatelná s TCA a gabapentinydy. Zpravidla je však nutno použít vyšší dávky než u nociceptivní chronické nenádorové bolesti. Nejvíce studií bylo provedeno s oxykodonem a morfinem. Nejčastější NÚ jsou obstrukce, nauzea, zvracení, vertigo. Mimo zácpy však většinou po několika dnech mechanismem vzniku tolerance odeznívají. Botulotoxin A je analgeticky účinný (NNT 1,9) při aplikaci 50–200 jednotek do topograficky definované oblasti abnormálního cití (alodynies). Mechanismus účinku je vícečetný: blokuje uvolnění nociceptivních mediátorů (glutamát, substance P, calcitonin gene related peptid...) z nervových zakončení a spinálních ganglií, ovlivňuje axonální transport, deaktivuje sodíkové kanály a potlačuje lokální zánětlivou reakci (Cui et al., 2004). Účinnost je překvapující, není však k dispozici dostatečný počet klinických studií s vysokým počtem pacientů.

Kombinovaná léčba je u NPB indikována v případech, kdy se neuspělo s monoterapií. Může v některých případech přinášet určité výhody, jako je výraznější analgetický účinek (kombinace několika mechanismů účinku), zlepšená tolerabilita (nižší dávky jednotlivých léčiv), ovlivnění anxiety a deprese a zlepšení

kvality spánku (Gilron et al., 2013). Jako přínosné se prokázaly kombinace gabapentin/pregabalin + opioid (oxykodon, morfin), gabapentin/pregabalin + SNRI, TCA + opioid nebo gabapentin/pregabalin + TCA (Holbech et al., 2017).

Léčba NPB je velmi často neúspěšná a lékař je nucen hledat další, někdy i z hlediska EBM nedostatečně ověřené varianty. Tato léčba může mít charakter postupu ve smyslu „off label“. U některých forem NPB mohou být efektivní i kanabinoidy. „Smoked cannabis“ je účinný u HIV neuropatie, zkouší se oromukózní sprej s kombinací dvou hlavních kanabinoidů (tetrahydrokanabinol – THC a kanabidiol – CBD), jehož účinnost se spolehlivě prokázala zatím jen u bolesti u roztroušené sklerózy a u nádorové bolesti. V České republice je nyní pro indikaci refrakterní chronická bolest již dostupné léčebné konopí s definovaným obsahem THC a CBD. Využívá se p.o. aplikace 1x denně v kapslích. Konopí musí být odborně zpracováno v lékárně (tepelná dekarboxylace). Možné je i inhalační podání vaporizérem. Klinické zkušenosti s léčebným konopím v indikaci pro NPB jsou v ČR zatím jen krátkodobé. Z dalších léčiv může připadat v úvahu:

- Tapentadol – opioid s kombinovaným mechanismem účinku (μ agonista, antagonisty zpětného vychytávání noradrenalinu), pro jeho použití u NPB není zatím dostatek důkazů
- Klonidin – v α 2 agonista, využívá se v dlouhodobé intratékální léčbě v kombinaci s morfinem
- NMDA antagonisté – ketamin, v jednotlivých případech může být účinný (nádorová NPB), podání je zatíženo NÚ psychogenního charakteru
- Lamotrigin, topiramát, lacosamid – tato antikonvulziva nelze spolehlivě doporučit, v jednotlivých případech však tyto léky mohou být účinné
- Pro neuralgii trigeminu zůstává lékem první volby karbamazepin nebo oxkarbazepin

Intervenční léčba PNB

Je určena pro pacienty kde farmakoterapií nelze zajistit dostatečnou úlevu buď pro neúčinnost nebo pro nevládnutelné NÚ. NeuPSIG publikovala doporučení na intervenční léčbu NPB (Dworkin, 2013). Intervenční léčba by měla

být vedena jen na specializovaném algeziologickém pracovišti, které může zajistit komplexní přístup, dlouhodobou monitoraci a dispenzaci. Podmínkou úspěšné intervenční léčby je přesná diagnóza bolesti a ovlivnitelnost bolestivého syndromu příslušnou regionální technikou. Intervenční léčba vedle terapeutického efektu má i diagnosticko-prognostický význam. Jsou tyto možnosti:

- nervové blokády jednorázové a kontinuální
- radiofrekvenční léčba
- neuromodulační léčba
 - míšní stimulace a periferní nervová stimulace
 - intratékální aplikace léků

Nervové blokády se mohou uplatnit u pooperačních (většina chronických pooperačních bolestí má neuropatický charakter) a posttraumatických periferních neuropatií (blokády periferních nervů, plexů, interfaciální blokády, epidurální blokády), u komplexního regionálního syndromu (vegetativní blokády). Opakování intervencí může vést k pozitivnímu posunu. Následně se může uplatnit radiofrekvenční léčba. V této indikaci se nepoužívá termoablační režim, ale pulzní radiofrekvence (PRF), která má neuromodulační, antiinflamační a imunomodulační efekt. PRF bývá efektivní u bolestivé radikulopatie a v některých případech i u bolestivé neuropatie periferních nervů. Neuromodulační léčba je určena pro refrakterní NPB, je ekonomicky nákladná a je vázaná na specializovaná centra. Výkonu musí předcházet detailní diagnostika bolesti a komplexní zhodnocení celkového zdravotního stavu včetně psychosociálních aspektů. Vždy se zvažují i možnosti kauzální terapie. Testování účinku míšní stimulace s následnou implantací IPG (implantable pulsed generator) je indikované u pacientů s neovlivnitelnou radikulární bolestí po operacích páteře (failed back surgery syndrom – FBSS) a u KRBS I. Ověřuje se i účinnost míšní stimulace u BDP. Účinná může být selektivní stimulace spinálního ganglia i periferní nervová stimulace. U některých pacientů, především s FBSS (smíšená bolest) může být léčebnou alternativou dlouhodobá intratékální aplikace léčiv (morfin, klonidin, zikonotid, bupivacain...) pomocí implantabilních lékových dávkovacích systémů (ILDS – spinální pumpa).

Závěr

NPB je prakticky vždy dlouhodobá a řadí se mezi obtížně ovlivnitelné formy chronické bolesti. Její výskyt stoupá s věkem. NPB podstatným způsobem ovlivňuje zdravotní stav, vede k funkčnímu oslabení a má negativní dopad na celkovou kvalitu života. Klinický obraz je nesmírně pestrý a liší se případ od případu, jelikož u jednoho pacienta se může v rámci základní diagnózy souběžně vyskytovat několik patofyziologických mechanismů bolesti (platí zejména pro BDP a PHN). Klíčovou roli v léčbě NPB hraje farmakoterapie. Za ideální lze považovat výběr antineuropatického agens s mechanismem účinku, který má potenciál ovlivnit její biologickou podstatu. Jen z klinického obrazu však nelze odvodit patofyziologický princip této bolesti. Léčba periferní NPB vychází především z doporučených postupů odborných společností (Bednařík et al., 2012). Vodítkem pro výběr farmak v klinické praxi, zejména u BDP je také fenotyp bolesti (Bouhassira et al., 2014). Paroxysmální typ bolesti reaguje lépe na gabapentinoidy, kde jsou v popředí dysestezie a parestezie může být účinná monoterapie s AD (u BDP je první volbou duloxetin) a tam, kde je bolest hluboká a provokovaná, úlevy lze dosáhnout kombinovanou léčbou AD/gabapentinoidy nebo jinou z výše uvedených variant. Výjimkou v doporučených postupech je primární neuralgie trigeminu, kde první volbou i nadále zůstává karbamazepin. V poslední době se objevilo několik nových možností topické léčby. Ukáže-li dlouhodobá klinická zkušenost, že tato forma terapie je účinná, bylo by to pro řadu lokalizovaných NPB ideální řešení. Mnoho pacientů s NPB je totiž zatíženo systémovými efekty relativně málo účinného určitého antineuropatického agens. Nemocní ve vyšším věku často trpí polymorbiditou, mívají i rozsáhlou interní farmakoterapií a riziko NÚ stoupá (tabulka 5). Topická léčba tyto systémové účinky nemá. Proto může mít tento léčebný postup jak u lidí v aktivním věku, tak u seniorů přednost. Pro vysloveně refrakterní formy NPB může v některých případech připadat v úvahu intervenční léčba s využitím některých radiofrekvenčních technik (periferní a míšní stimulace, aplikace morfinu, klonidinu či zikonotidu intratékálně). V takových případech je vhodné konzultovat algeziologické pracoviště.

LITERATURA

1. Bednařík J, Ambler Z, Opavský J, Keller O, Rokyta R, Mazanec R, Lejčko J, Kozák J, Suchý M, Pátá M, Kožený P. Klinický standard pro farmakoterapii neuropatické bolesti. *Cesk Slov Neurol* 2012; 75/108(1): 93–101.
2. Bouhassira D, Wilhelm S, Schacht A, Perrot S, Kosek E, Crucu G, Freynhagen R, Tesfaye S, Lledó A, Choy E, et al. Neuropathic pain phenotyping as a predictor of treatment response in painful diabetic neuropathy: data from the randomized, double blind, COMBO-DN study. *Pain*. 2014; 155(10): 2171–2110.
3. Cui M, Khanijou S, Rubino J, Aoki KR. Subcutaneous administration of botulinum toxin A reduces formalin-induced pain. *Pain* 2004; 107(1–2): 125–133.
4. Dworkin RH, O'Connor AB, Kent J, Mackey SC, Raja SN, Stacey BR, Levy RM, Backonja M, Baron R, Harke H, Loeser JD, Treede RD, Turk DC, Wells CD. Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations. *Pain* 2013; 154: 2249–2261.
5. Farrar J, Young JP Jr, La Moreaux R, Werth JL, Poole RM. Clinical importance of chronic changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 2001; 94: 149–158.
6. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Kamnerman PR, Lund K, Moore K, Raja SN, Rice ASC, Rowbotam M, Sena E, Siddall P, Smith BH, Wallace M. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 162–173.
7. Gilron I, Jensen TS, Dickenson AH. Combination pharmacotherapy for management of chronic pain: from bench to bedside. *Lancet Neurol*. 2013; 12(11): 1084–1095.
8. Holbech JV, Jung A, Jonsson T, Wanning M, Bredahl C, Bach FW. Combination treatment of neuropathic pain: Danish expert recommendation based on Delphi process. *J Pain Res*. 2017; 10: 1467–1475.
9. IASP taxonomy, 2012. <https://www.iasp-pain.org/Taxonomy>
10. Sills GL. The mechanism of action of gabapentin and pregabalin. *Curr Opin Pharmacol*; 2006; 2006 (1): 108–113.
11. Van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain* 2014; 155: 654–662.
12. Watson CP, Vernich L, Chipman M, Reed K. Nortriptyline versus Amitriptyline in postherpetic neuralgia: a randomised controlled trial. *Neurology* 1998; 51(4): 1166–1171.